

Présidence : Denis HÉMON ⁽¹⁾

Transposer de l'Animal à l'Humain : les modèles pharmacocinétiques physiologiques

Frédéric BOIS ⁽²⁾, BERNILLON (P.) ^(2, 3)

INTRODUCTION

On utilise souvent la dose administrée aux animaux, ou le niveau environnemental d'exposition des populations humaines, pour décrire la relation entre dose et risque de survenue d'effets toxiques. Cette dosimétrie suppose que la dose interne, effective, est strictement proportionnelle à l'exposition externe ou à la quantité de produit administré. Cependant, la toxicité n'est pas liée simplement à l'exposition, mais dépend plutôt de la concentration de produit actif atteignant les cellules cibles. Etant donnés les effets modificateurs des processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion, la dose au niveau des cellules cibles n'est pas toujours proportionnelle à la quantité de produit administré.

Les modèles pharmacocinétiques physiologiques, de plus en plus utilisés dans l'analyse des risques toxiques, fournissent une opportunité d'améliorer les estimations de risque toxique par une amélioration de la dosimétrie au niveau des tissus. La pharmacocinétique est l'étude de l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de produits chimiques dans le corps humain [ROWLAND and TOZER, 1989]. Dans le cas d'applications toxicologiques, l'un des principaux objectifs d'un modèle pharmacocinétique est de prédire, en fonction du temps, la concentration de la forme biologiquement active d'un produit chimique au niveau des cellules ou tissus cibles. Cette modélisation est une description mathématique de l'absorption, distribution, métabolisme, et excrétion de la substance étudiée. Lorsque la dose de produit réac-

(1) Inserm U 170, 16, avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif cedex.

(2) Inserm U 444, Biomathématiques et Biostatistiques, Hôpital St Antoine, 27, rue de Chaligny, 75012 Paris.

(3) INERIS, Département EMA, Parc Technologique ALATA, 60550 Verneuil-en-Halatte

tif est directement proportionnelle à la dose administrée de composé parent, les estimations du risque seront identiques, quelle que soit la métrique de dose utilisée. En présence de phénomènes d'activation ou de détoxication saturables, la relation entre la dose administrée et la dose interne prédite sera non linéaire [HOEL *et al.*, 1983].

Les modèles pharmacocinétiques physiologiques ont fondamentalement été développés pour répondre à plusieurs problèmes d'extrapolation :

1. Pour des raisons éthiques, seules des doses très inférieures à celles provoquant des effets toxiques peuvent être administrées à des volontaires humains. De ce fait, une extrapolation de la relation dose-réponse peut être nécessaire.
2. Une transposition inter-espèces est souvent requise, puisque l'étude de la cinétique des doses toxiques ne peut être faite que chez l'animal.
3. Il est rare que toutes les voies d'exposition rencontrées dans la réalité soient étudiées lors d'expérimentations contrôlées ; il faut donc faire appel à des extrapolations inter-voies.
4. Les études expérimentales sont souvent faites sur des sujets similaires (volontaires sains, jeunes, au repos etc.). L'extrapolation des résultats de telles études vers de larges populations pose également problème.

LES MODÈLES PHARMACOCINÉTIQUES PHYSIOLOGIQUES

Les modèles mathématiques appelés modèles pharmacocinétiques physiologiques décrivent schématiquement la distribution et les transformations de produits chimiques dans le corps, en utilisant une structure compartimentale définie physiologiquement. Chaque compartiment correspond à un organe, groupe d'organes, ou tissus, de comportement cinétique similaire [BALANT and GEX-FABRY, 1990 ; GERLOWSKI and JAIN, 1983]. Souvent le métabolisme secondaire des produits est décrit à l'aide de sous-modèles plus simples.

Formulation

L'approche la plus naturelle pour le choix des compartiments dans une modélisation physiologique consisterait à individualiser chaque organe ou tissu. Cependant, des modèles aussi détaillés ne sont pas nécessaires dans la plupart des cas. Une connaissance du mécanisme d'action chimique et des propriétés physico-chimiques du produit aide à simplifier la structure du modèle [WOODRUFF *et al.*, 1992]. Ainsi, le corps est souvent représenté par quatre ou cinq compartiments homogènes (*figure 1*)

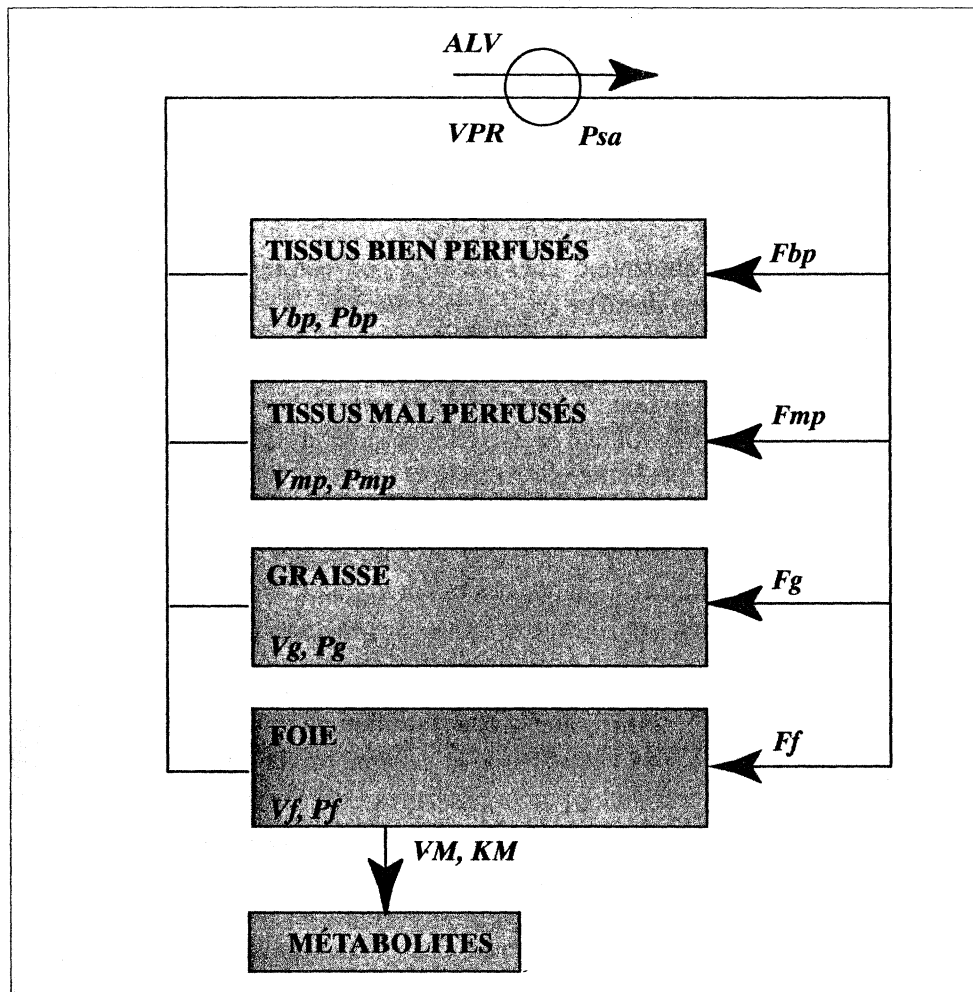


Figure 1 : Représentation schématique d'un modèle physiologique « standard » à 4 compartiments. Les symboles sont : pour un compartiment i ; V_L , volume, F_i , flux sanguin ; P_i , coefficient de partage ; P_{sa} , coefficient de partage sang/air ; V_{max} , et K_m , coefficients de Michaelis-Menten (métabolisme hépatique saturable) ; ALV , ventilation alvéolaire ; VPR , rapport ventilation alvéolaire sur débit cardiaque.

incluant des tissus ayant le même rapport perfusion sanguine sur volume, et donc un même comportement cinétique [FISEROVA-BERGEROVA, 1983] :

- un compartiment pulmonaire, responsable des échanges avec l'environnement extérieur, souvent simplifié sous l'hypothèse d'un équilibre instantané entre concentration dans le sang artériel et concentration dans l'air alvéolaire, pour les vapeurs lipophiles ;

- un groupe de tissus riches en vaisseaux sanguins, et donc bien perfusés, comprenant des viscères comme le cœur, le cerveau, les reins ;
- un groupe de tissus faiblement perfusés comprenant la peau et les muscles ;
- un groupe de tissus adipeux, faiblement perfusés, et accumulant les produits lipophiles ;
- le foie, souvent responsable de la majeure partie du métabolisme du produit, et site d'absorption intestinale (si l'on considère le tractus gastro-intestinal comme passif).

On suppose donc que les tissus ou organes réunis dans un même compartiment ont le même profil de concentration en fonction du temps. Naturellement, si le regroupement a été effectué à l'extrême, le modèle devient un modèle classique à un compartiment où l'on suppose une concentration uniforme dans le corps entier. A l'inverse, il est toujours possible d'individualiser des compartiments importants pour un toxique particulier, comme par exemple, le rein, la moelle osseuse, le tractus gastro-intestinal, le placenta et le fœtus, et des compartiments décrivant la distribution de métabolites secondaires [BOIS and PAXMAN, 1992 ; BOIS *et al.*, 1991].

Typiquement pour les produits lipophiles, la description des échanges entre les tissus et le sang est basée sur l'hypothèse que la concentration de produit dans le sang veineux à la sortie d'un tissu est à l'équilibre avec celle du produit dans le tissu, et que la diffusion du produit à travers les parois capillaires est instantanée. Dans ce cas la distribution est limitée par la perfusion sanguine du compartiment. Il peut être nécessaire, pour des produits hydrophiles comme les sels d'arsenic, de considérer la limitation imposée à la distribution du produit par sa diffusion lente vers le compartiment intracellulaire [MANN *et al.*, 1996]. La description des échanges avec l'extérieur (administration orale, dermale, inhalation) peut également être plus compliquée quand besoin est [AUTON *et al.*, 1994 ; JOHANSON and FILSER, 1992 ; MARTONEN *et al.*, 1995 ; MEDINSKY *et al.*, 1993 ; STAATS *et al.*, 1991].

Une fois que la structure du modèle est décidée, il est possible de poser les équations différentielles décrivant la cinétique de la quantité de produit dans chaque compartiment. La forme de base de ces équations, dans le cas d'une limitation de la distribution du produit par perfusion, est la suivante :

$$\frac{dC_i}{dt} = \frac{F_i}{V_i} \cdot \left(C_{art} - \frac{C_i}{P_i} \right) \quad (1)$$

où C_i est la concentration de produit dans le compartiment i ; F_i , le flux sanguin à travers le compartiment, V_i , son volume ; C_{art} , la concentration de produit dans le sang artériel, et P_i , le coefficient de partage entre tissu et sang. Le coefficient de partage

d'une substance entre deux milieux est le rapport de la concentration dans le premier milieu sur celle dans le second, à l'équilibre.

Pour un tissu où le produit est métabolisé de façon éventuellement saturable, comme par exemple le foie, un terme de Michaelis-Menten peut être rajouté :

$$\frac{dC_f}{dt} = \frac{F_f}{V_f} \cdot \left(C_{art} - \frac{C_f}{P_f} \right) - \frac{V_{max} C_f}{K_m + C_f} \quad (2)$$

où V_{max} et K_m sont respectivement la vitesse maximale de métabolisme et la constante de Michaelis-Menten.

La concentration dans le sang veineux est la somme, pondérée par les flux, des concentrations de produit dans le sang quittant chaque organe :

$$C_{ven} = \frac{1}{F_{tot}} \sum_i (F_i C_i) \quad (3)$$

Dans le cas de la simplification du compartiment pulmonaire mentionnée plus haut, la concentration du sang artériel est donnée par :

$$C_{art} = \frac{F_{aly} \cdot C_{inh} + F_{tot} \cdot C_{ven}}{F_{tot} + F_{alv} / P_{sa}} \quad (4)$$

où F_{alv} est le flux pulmonaire alvéolaire (environ 2/3 de la ventilation pulmonaire), F_{tot} le flux sanguin total (débit cardiaque), et P_{sa} le coefficient de partage entre sang et air.

Détermination de la valeur des paramètres du modèle

On peut différencier deux types de paramètres pour ces modèles :

- paramètres anatomiques et physiologiques (volumes des tissus et organes, flux sanguins...), indépendants du produit considéré ;
- paramètres thermodynamiques ou biochimiques (coefficients de partage, constantes d'absorption, d'excrétion et de métabolisme), spécifiques du produit.

Afin de rendre compte de covariances physiologiques connues entre paramètres du modèle (par exemple entre volume des organes et poids corporel) un certain nombre de paramètres sont en général reliés entre eux par des relations d'échelle. De plus, la méthode idéale d'obtention des paramètres d'un modèle pharmacocinétique est la mesure directe, individu par individu. Le plus souvent, mais la situation s'améliore,

de telles mesures ne sont pas disponibles et l'on peut tenter de les approximer par une mise à l'échelle de valeurs standards. Des analyses de poids d'organes et autres paramètres physiologiques ont conduit à de nombreuses équations du type :

$$X = \alpha M^\beta, \quad (5)$$

où X est le paramètre d'intérêt, M la masse corporelle, et α et β des constantes numériques. Cette équation forme la base de « l'allométrie » [BOXENBAUM, 1982 ; DAVIDSON *et al.*, 1986] qui relie un paramètre physiologique particulier au poids corporel d'un animal. Cette relation peut être généralisée d'une espèce animale à une autre, et son application est désignée par l'expression de « mise à l'échelle allométrique ». Souvent, la taille d'un organe est directement proportionnelle au poids corporel, et β est approximativement égal à 1. La surface corporelle, les flux sanguins et les clairances métaboliques, ont tendance à varier comme une puissance fractionnaire du poids corporel, et β est dans la fourchette 0,6 à 0,8 [DEDRICK, 1973]. Comme toute procédure définie pour pallier au manque d'information, ces relations fournissent nécessairement des valeurs imprécises ; ces valeurs sont cependant utiles si on les considère comme moyennes de distributions statistiques *a priori*. Lorsque de l'information spécifique devient disponible, elle devrait être utilisée pour ajuster ou supplanter la procédure d'extrapolation.

Des valeurs standards pour les volumes d'organes ou de tissus, les flux sanguins et les taux de ventilation pulmonaire peuvent être obtenues à partir de la littérature [GERLOWSKI and JAIN, 1983 ; International Commission on Radiological Protection (ICRP), 1975 ; WILLIAMS and LEGGETT, 1989].

Les coefficients de partage, qui mesurent l'affinité du produit testé pour les tissus, le sang ou l'air, peuvent être déterminés *a priori in vitro* ou par relation structure-activité [FISEROVA-BERGEROVA and DIAZ, 1986 ; FISEROVA-BERGEROVA *et al.*, 1980 ; GARGAS *et al.*, 1989 ; MURPHY *et al.*, 1995 ; POULIN and KRISHNAN, 1996]. Les coefficients de partage entre tissus et sang peuvent être calculés en divisant le coefficient de partage tissu sur air par le coefficient de partage sang sur air correspondant.

Généralement, il est difficile de déterminer *in vivo* les constantes métaboliques sur des animaux, ceci peut être impossible sur des humains pour des raisons éthiques, et les valeurs mesurées *in vitro* peuvent être très éloignées des valeurs *in vivo*. Ces paramètres sont donc ceux qui posent le plus problème. Dans le cas où seules sont disponibles des constantes métaboliques obtenues chez l'animal, elles peuvent être mises à l'échelle allométriquement pour l'humain. Les clairances ou les vitesses maximales de métabolisme, V_{max} , sont en général mises à l'échelle avec une puissance entre 0,6 et 0,8, et K_m est souvent considéré comme invariant. Cependant, les différences d'équipement enzymatique entre espèces peuvent rendre invalides ces procédures

[GILLETTE, 1971], et elles doivent être utilisées dans ce cas avec une bonne dose de scepticisme. Une alternative est offerte par l'estimation directe des constantes de métabolisme, *in vitro*, ou par ajustement du modèle physiologique à des données pharmacocinétiques. Dans ce dernier cas, la prise en compte statistique de l'incertitude sur les valeurs obtenues, déjà cruciale dans les procédures précédentes, peut devenir techniquement difficile ; mais, comme discuté dans les paragraphes qui suivent, de nouvelles techniques statistiques permettent d'aborder le problème.

Considérations statistiques

Les modèles pharmacocinétiques physiologiques permettent de prendre en compte :

- l'information physiologique, *a priori*, sur le poids corporel, le volume des tissus, etc. de n'importe quel individu exposé,
- l'information apportée par les données pharmacocinétiques obtenues après exposition. L'utilisation de cette information requiert de confronter statistiquement le modèle aux données.

La spécificité des modèles physiologiques réside fondamentalement dans leur fort contenu d'information *a priori*, puisqu'ils permettent d'utiliser des valeurs physiologiques pour un nombre maximal de leur paramètres [SPEAR and BOIS, 1994]. Cependant leur développement n'a pas été aussi rapide qu'escompté, essentiellement à cause du manque d'outils statistiques adaptés à leur paramétrisation. Par exemple, leur capacité à extrapoler ou transposer n'a pas été formellement validée, et on peut en être sceptique.

Puisque les modèles physiologiques dépendent d'un certain nombre de paramètres physiologiques ou métaboliques, l'incertitude sur ces paramètres va se transmettre aux estimations de la dose dans les tissus, basées sur ce modèle, et de là aux estimations de risque finales [WOODRUFF and BOIS, 1993]. De plus, l'incertitude ou la variabilité sur les paramètres physiologiques, connus *a priori*, se transmet également aux paramètres estimés à partir de données physiologiques par ajustement du modèle. Il est important de ne pas minimiser l'estimation de la variance correspondante, afin de ne pas aboutir à des estimations faussement précises des risques. Jusqu'ici, il est rare que quelque mesure d'incertitude que ce soit ait été fournie au sujet de ces modèles. Comme toute activité scientifique, la modélisation physiologique devrait cependant se plier aux règles de l'inférence statistique. Le problème est d'autant plus crucial que deux sources de variance des estimations se mêlent ici. D'une part, les mesures effectuées (*a priori* sur les paramètres physiologiques, et lors des dosages de pharmacocinétique) sont entachées d'incertitude, essentiellement par erreur de mesure. D'autre part, les sujets étudiés (animaux ou humains) sont génétiquement et phénotypique-

ment hétérogènes. Ils peuvent aussi présenter une variabilité intra-sujet. Alors que l'impact de l'incertitude des mesures peut être minimisé par l'amélioration des techniques et la répétition des expérimentations, la variabilité des sujets ne peut disparaître. Elle a d'ailleurs un intérêt en soi, en termes de définition de populations à risque. Il apparaît donc nécessaire de déterminer séparément ces deux sources de variance. Elles sont cependant liées très fortement par l'estimation inévitable de certains paramètres à partir des données pharmacocinétiques.

De nouvelles techniques statistiques bayésiennes, récemment développées [BOIS *et al.*, 1996 ; GELMAN *et al.*, in press ; RACINE-POON and SMITH, 1990 ; WAKEFIELD, 1995], peuvent apporter des réponses aux problèmes précédents. Ces techniques incorporent les modèles physiologiques dans des modèles hiérarchiques de population, et font appel à des méthodes numériques (échantillonneurs stochastiques markoviens) modernes [SMITH and ROBERTS, 1993]. Elles mettent à contribution un appareil théorique permettant d'incorporer de façon cohérente information physiologique *a priori* et données pharmacocinétiques temporelles. Elles conduisent aussi à des estimations optimales (d'un point de vue décisionnel) de l'incertitude sur les prédictions du modèle (doses internes extrapolées etc.). Ces traitements statistiques peuvent également résoudre les problèmes posés par la structure de variance complexe des données pharmacocinétiques.

Il est toujours possible que le modèle, même après ajustement statistique, ne parvienne pas à simuler correctement le comportement cinétique des données. Malgré le nombre (une vingtaine) de paramètres impliqués, leur forte définition physiologique les contraint dans des limites souvent étroites. Il est alors possible que des mécanismes supplémentaires doivent être pris en compte dans la formulation du modèle. Evidemment, il y a de multiples façons de restructurer un modèle si l'objectif est simplement d'améliorer l'ajustement aux résultats expérimentaux. La reformulation du modèle devrait être guidée par le recours à des mécanismes biologiques plausibles, vérifiables expérimentalement. Cet exercice peut d'ailleurs suggérer des expériences supplémentaires pour collecter des données cruciales afin de vérifier ou améliorer la performance du modèle [SPEAR and BOIS, 1994 ; WOODRUFF *et al.*, 1992].

EXTRAPOLATIONS ET TRANSPOSITIONS

Un des aspects attrayants des modèles physiologiques réside dans le fait qu'ils permettent, en théorie, de réaliser un certain nombre d'extrapolations. La plausibilité de ces extrapolations est sous-tendue par une hypothèse d'invariance du modèle, conférée par sa définition mécaniste.

Extrapolation inter-doses

Aux faibles niveaux d'exposition correspondant typiquement aux conditions environnementales, les processus pharmacocinétiques s'effectuent généralement à des taux directement proportionnels aux concentrations. Cependant, aux fortes doses utilisées dans les études de toxicité, ou même aux doses atteintes lors d'exposition professionnelles, de nombreux processus pharmacocinétiques, en particulier le métabolisme, ont une capacité finie et peuvent se saturer. La saturation d'un phénomène d'activation à fortes doses provoque une diminution relative du montant de métabolite actif atteignant les tissus cibles ; tandis que la saturation du phénomène de détoxification provoque une augmentation relative du montant de métabolite formé à fortes doses. Un modèle pharmacocinétique permet de prendre en compte ces non-linéarités [HOEL *et al.*, 1983 ; WHITTEMORE *et al.*, 1986]. L'extrapolation inter-dose (en particulier vers les faibles doses) est donc réalisée automatiquement avec un tel modèle, si celui-ci décrit correctement la cinétique linéaire ou non des transports et des réactions chimiques impliquées. Il convient au moins de s'assurer statistiquement que le modèle prédit correctement les observations disponibles, à forte ou faible dose.

Transposition inter-espèces

La transposition à l'humain de résultats expérimentaux observés sur des animaux est un problème essentiel en toxicologie. Historiquement, il a souvent été supposé que les résultats expérimentaux peuvent être extrapolés entre les espèces si la dose administrée est standardisée en utilisant l'une des deux métriques suivantes : poids de produit par unité de poids corporel, ou poids de produit par unité de surface corporelle par jour. Aucune de ces deux métriques n'est adéquate pour tous les composés chimiques, et la mise à l'échelle inter-espèces devrait en fait dépendre du comportement cinétique du composé étudié et de ses mécanismes de toxicité.

Avec l'apparition des modèles pharmacocinétiques physiologiques, il est devenu possible de fournir une description raisonnablement précise de la pharmacocinétique d'un composé et de ses métabolites chez la souris, le rat et l'humain, avec le même modèle [LUTZ *et al.*, 1984]. Dans le cas où un tel modèle a été validé, il n'est plus nécessaire d'extrapoler des résultats expérimentaux sur la base de la dose administrée. La dose effective au niveau du tissu cible peut être estimée en utilisant le modèle pharmacocinétique et une transposition inter-espèce peut être réalisée sur cette base [DEDRICK, 1973]. Il est généralement admis que la mesure la plus appropriée de la dose au niveau du tissu cible est le profil de concentration en fonction du temps de l'entité toxique dans le tissu cible. Cependant, il n'est pas pratique de comparer des

courbes de concentration à tous les points, et l'aire sous la courbe de l'entité toxique est souvent utilisée comme substitut [ANDERSEN, 1995].

Dans le cas où les données manquent pour valider le modèle pour une espèce particulière, la transposition inter-espèces est résolue, en théorie, par recours à des procédures de mise à l'échelle allométriques : sous l'hypothèse que la structure du modèle est raisonnable pour deux espèces ou plus, il suffit d'assigner aux paramètres des valeurs spécifiques de ces espèces pour réaliser la transposition [DAVIDSON *et al.*, 1986]. Ceci requiert évidemment une valeur physiologique ou une règle de transposition valide pour chaque paramètre. Trop souvent, cependant, les règles de transposition sont présentées et utilisées naïvement, du point de vue statistique. L'incertitude sur les coefficients de ces règles devrait toujours être prise en compte.

Extrapolation inter-voies d'administration

Les extrapolations inter-voies d'administration sont faciles à mettre en œuvre si le modèle décrit les voies concernées ; il faut cependant connaître (même avec incertitude) les valeurs des paramètres liés à la description des différentes voies.

Extrapolation inter-populations

Finalement l'extrapolation entre populations peut être accomplie si les facteurs responsables de l'hétérogénéité (par exemple, poids corporel, ventilation pulmonaire) figurent parmi la liste des paramètres du modèle. Dans ce cas, les distributions (ou les variances), obtenues pour ces paramètres à partir de petits groupes de volontaires, peuvent être changées pour refléter leur étendue dans la population cible [BOIS *et al.*, 1996].

Remerciements

Nous tenons à remercier la Fondation de France (subvention #943973), l'Association pour la Recherche sur le Cancer (subvention #1725) et l'INERIS pour leur aide financière.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSEN M. E. What do we mean by... dose ? *Inhalation Toxicology*, 1995, 7 : 909-915.
- AUTON T.R., WESTHEAD D.R., WOOLLEN B.H., SCOTT R.C. and WILKS M.F. A physiologically based mathematical model of dermal absorption in man. *Human and Experimental Toxicology*, 1994, 13 : 51-60.
- BALANT L.P. and GEX-FABRY M. Physiological pharmacokinetic modelling. *Xenobiotica*, 1990, 20 : 1241-1257.

- BOIS F.Y., GELMAN A., JIANG J., MASZLE D., ZEISE L. and ALEXEEF G. Population toxicokinetics of tetrachloroethylene. *Archives of Toxicology*, 1996, 70 : 347-355.
- BOIS F.Y. and PAXMAN D. An analysis of exposure rate effects for benzene using a physiologically based pharmacokinetic model. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 1992, 15 : 122-136.
- BOIS F.Y., SMITH M. and SPEAR R.C. Mechanisms of benzene carcinogenesis : application of a physiological model of benzene pharmacokinetics and metabolism. *Toxicology Letters*, 1991, 56 : 283-298.
- BOXENBAUM H. Interspecies scaling, allometry, physiological time, and the ground plan of pharmacokinetics. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 1982, 10 : 201-227.
- DAVIDSON I.W.F., PARKER J.C. and BELILES R.P. Biological basis for extrapolation across mammalian species. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 1986, 6 : 211-237.
- DEDRICK R.L. Animal scale-up. In *Pharmacology and Pharmacokinetics* (T. Teorell, R. L. Dedrick and P. G. Condliffe, Eds.), 1973, 117-145. Plenum Publishing Corp., New-York.
- FISEROVA-BERGEROVA V. Physiological models for pulmonary administration and elimination of inert vapors and gases. In *Modeling of Inhalation Exposure to Vapors : Uptake, Distribution, and Elimination* (F. Fiserova-Bergerova, Eds.), 1983, 73-100. CRC Press, Boca Raton, Florida.
- FISEROVA-BERGEROVA V. and DIAZ M.L. Determination and prediction of tissue-gas partition coefficients. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1986, 58 : 75-87.
- FISEROVA-BERGEROVA V., VLACH J. and CASSADY J.C. Predictable « individual differences » in uptake and excretion of gases and lipid soluble vapour - simulation study. *British Journal of Industrial Medicine*, 1980, 37 : 42-49.
- GARGAS M.L., BURGESS R.J., VOISARD D.E., CASON G.H. and ANDERSEN M.E. Partition coefficients of low-molecular-weight volatile chemicals in various liquids and tissues. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1989, 98 : 87-99.
- GELMAN A., BOIS F.Y. and JIANG J. Physiological pharmacokinetic analysis using population modeling and informative prior distributions. *Journal of the American Statistical Association* (in press).
- GERLOWSKI L.E. and JAIN R.K. Physiologically based pharmacokinetic modeling : principles and applications. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1983, 72 : 1103-1127.
- GILLETTE J.R. Factors affecting drug metabolism. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1971, 179 : 43-66.
- HOEL D.G., KAPLAN N.L. and ANDERSON M.W. Implication of non-linear kinetics on risk estimation in carcinogenesis. *Science*, 1983, 219 : 1032-1037.
- INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP). *Report of the Task Group on Reference Man - A Report Prepared by a Task Group of Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection*. Pergamon Press, 1955, Oxford.
- JOHANSON G. and FILSER J.G. Experimental data from closed chamber gas uptake studies in rodents suggest lower uptake rate of chemical than calculated from literature values on alveolar ventilation. *Archives of Toxicology*, 1992, 66 : 291-295.
- LUTZ R.J., DEDRICK R.L., TUEY D., SIPES G., ANDERSON M.W. and MATTHEWS H.B. Comparison of the pharmacokinetics of several polychlorinated biphenyls in mouse, rat, dog, and monkey by means of a physiological pharmacokinetic model. *Drug Metabolism and Disposition*, 1984, 12 : 527-535.
- MANN S., DROZ P.O. and VAHTER M., A physiologically based pharmacokinetic model for arsenic exposure - II. Validation and application in humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1996, 140 : 471-486.
- MARTONEN T., ZHANG Z. and YANG Y. Interspecies modeling of inhaled gases. *Inhalation Toxicology*, 1995, 7 : 1125-1139.